Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen
Direktor Geheimrat Prof. Dr. Jamin.

Hämorrhagische Diathesen.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayer. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Gertrud Wagner-Brendler
aus Johanngeorgenstadt i. Sa.

Tag der mündlichen Prüfung: 11. August 1930.

Nürnberg 1930.
Buchdruckerei Benedikt Hilz, Nürnberg.

30:265

Referent: Geheimrat Prof. Dr. Jamin.

Dekan: Prof. Dr. Wintz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548605_0097

Der Begriff der hämorrhagischen Diathesen wurde im Jahre 1898 durch Litten aufgestellt. Die damit zusammengefaßte Gruppe von Krankheiten erfuhr seitdem eine häufige Zunahme der Zahl und Wandlung der Namengebung. Mit der Erforschung des Wesens dieser latenten pathologischen Allgemeinzustände und ihrer manifesten Erscheinungen verknüpfen sich unter anderen vor allem die Namen von Frank, Glanzmann, Schönlein, Hennoch. Weniger die Ätiologie als vielmehr bestimmte besonders markante Symptome führten bei der Betrachtung verschiedenster Krankheitsfälle zu den Bezeichnungen wie: essentielle Thrombopenie, Thrombasthenie, Purpura simplex, Purpura fulminans. Jeder Forscher bemühte sich um ein Einteilungsprinzip, keine Gruppierung fand allgemeine Anerkennung, ob sie nun klinisch oder pathogenetisch orientiert war.

In jüngster Zeit beschreibt Morawitz diese Krankheiten mit Blutungsneigung, charakterisiert ihre Entstehung durch „generalisierte Gefäßwandschädigung und mangelhafte Gerinnbarkeit" und teilt sie ein in:

1. Skorbut,
2. Purpura,
   a) essentielle Thrombopenie (Frank),
   b) Schönlein-Hennoch(anaphylaktoideP.)
3. Hämophilie.

Es muß festgestellt werden, daß zwar die mangelhafte Gerinnbarkeit für manche Krankheitsbilder bestätigt und eine Gerinnungsstörung bei Hämo-

philie allgemein anerkannt wird, daß aber das pathologisch-anatomische Substrat der hypothetischen Gefäßwandschädigung noch fehlt. Totzdem muß an einer solchen, insbesondere an einer Schädigung der Kapillaren, bei allen hämorrhagischen Diathesen festgehalten werden. Die „Epithellücken", die früher für Diapedesis-Blutungen angenommen wurden, werden von A. Krogh als nicht vorhanden abgetan. Nach ihm findet ein Durchtritt von Plasma und Zellen nicht durch Lücken, sondern durch die Endothelzellen der Kapillaren statt, nachdem verschiedenste Schädigungen eine Steigerung der Durchlässigkeit bewirkt haben. Auch nach Ottfried Müller hat man sehr häufig schwere Permeabilitätsstörungen der Kapillaren vor sich, die nicht gleichzeitig mit Gestalts- und Mobilitätsstörungen einhergehen. So beschreibt Bernuth 2 Fälle von Hämophilie mit scheinbar völlig normalem Verhalten der Kapillaren, während Werner Schulz eine kapillarmikroskopische Beobachtung an zwei Hämophilen schildert, bei denen die Kapillaren weit und offen bleiben, wenn sie lädiert werden, anstatt zu verkleben, sich zu retrahieren und zu verschwinden, wie es beim Normalen der Fall ist.

Im Gegensatz zu der Morawitzschen Dreiteilung betont Nägeli 1930 seine Auffassung, nach der die hämorrhagischen Diathesen durch „viel speziellere Ursachen" entstanden sind und bildet 11 Krankheitsgruppen:

1. Purpura infectiosa und septica;
2. Hämorrhagische Diathese bei leukämischen Prozessen;
3. H. D. als Ausdruck anaphylaktischer Prozesse (Purpura anaphylactica);

4. H. D. bei Anämien;
5. H. D. bei Avitaminosen;
6. H. D. bei Intoxikationen;
7. Hämophilie;
8. H. D. bei Knochenmarkserkrankungen;
9. H. D. bei Milzerkrankungen;
10. H. D. bei Leberinfektionen;
11. H. D. bei Ovarialerkrankungen.

Zur Gruppe 1 seiner Einteilung scheint der Krankheitsfall zu gehören, dessen Betrachtung den Anlaß zu dieser Arbeit gibt:

1. Fall.

Weiß, Lorenz. Aufnahme in Klink 12. 4. 30.

Vater Zimmermann. Familienanamnese ohne Anhaltspunkte für ererbte krankhafte Anlagen. Eltern, 3 Geschwister gesund.

Pat. selbst war bisher frei von Krankheiten.

Vor 5 Wochen Verbrennung 2. Grades an Brust (kochende Milch). Nach ca. 9 Tagen traten an Streckseiten der Extremitäten Hautblutungen auf. Pat. besuchte 14 Tage nach der Verbrennung die Schule, mußte nach 1 Woche wegen auftretender Schwellungen an verschiedenen Gelenken das Bett hüten. Bald darauf traten hartnäckige Durchfälle mit viel Blut auf. Die Durchfälle hielten an, dazu bei wechselnden Temperaturen über den ganzen Körper sich ausbreitende punktförmige Hautblutungen. Trotz Trypaflavin ($^1/_2\,\%$, $2 \times 5{,}0$ g) Verschlimmerung mit Krämpfen. Aussetzen der Herztätigkeit, psychische Störungen. Bakteriologische Blutuntersuchung negativ. Wegen Verdacht auf Sepsis Einweisung in die Klinik.

Befund: Schwerkrankes Kind, apathisch, schläft dauernd, auf Berühren Schmerzen in Kniegelenken. Zyanose. Haut: Turgor herabgesetzt. An Extremitäten, hauptsächlich an Gelenken (Ellenbeuge und Streckseiten der unteren Extremitäten) kleinere und größere Hautblutungen z. Tl. frisch, z. Tl. braunrot verfärbt. Unterhalb des linken Schlüsselbeins eine frische, leuchtend rote, 12 cm lange Brandnarbe. Unterhalb der Narbe und an einigen Stellen des Bauchs einige verblaßte Hautblutungen. Sonst Rumpf frei.

Mund, Rachenhöhle, Kopf, Brust, Bauchorgane ohne pathologischen Tast- und Perkussionsbefund. Auskultation des Herzens ergibt: Töne rein, sehr leise, gleichlaut, Aktion beschleunigt. Lunge o. B. Leib etwas vorgewölbt.

Harn: Eiweißspuren. Sed.: Epithelien, Leukozyten, Stuhl ohne Blut.

Verlauf: 13. 4. Wesentlich schmerzfrei. Nach Rumpel-Leede zahlreiche flächenhafte Blutungen am rechten Arm. Übrige Blutungen gehen zurück.

14. 4. Zur Kapillaruntersuchung. Pat. kann stehen.

17. 4. Schamgegend, Gesäß, untere Bauchregion zeigt neuen Schub von kapillaren Blutungen.

18. 4. Temperaturanstieg ohne bemerkenswerten objektiven Befund.

19. 4. Tonsillen diffus gerötet, kein Belag, keine wesentliche Schwellung, kein Schluckschmerz. Regionäre Lymphdrüsen nicht wesentlich infiltriert.

21. 4. Neue Blutungen am Gesäß.

23. 4. Tonsillenabstrich: Hämolysierende Streptokokken.

24. 4. Ausgedehntes makulo-papulöses Exanthem beginnend am Stamm, Bauch und Brust,

auf Unterarme und zuletzt auf Wangen und Schultern übergreifend, Region hinter den Ohren frei. Exanthem dem Aussehen nach Masern ähnlich, aber keine katarrhalischen Erscheinungen an Nase und Augen, keine Koplik. Vereinzelte punktförmige Blutungen an Wangenschleimhaut.

25. 4. Neuer Blutungsschub an Unterschenkel und Penis. Exanthem blaßt ab nach Weglassen von Aspirin.

28. 4. Heftige kolikartige Schmerzen im Leib, Nabelgegend. Druckempfindlickkeit diffus über ganzen Leib ausgebreitet. Blinddarmgegend frei. Besserung, schwankend auf Thermophor.

29. 4. Den ganzen Vormittag und vergangene Nacht heftige Leibschmerzen. Druckempfindlichkeit auf Gegend oberhalb des Nabels beschränkt, r. u. l. Kein Tastbefund. Zunge feucht, hochrot, stark weiß belegt. Im Stuhl (Einlaufstuhl) Quajac +. 1 Amp. Narcophin + Atropin $^1/_2$ mg.

30. 4. Schlaf bis 9.15 vormittags. Beschwerdefrei, obere Bauchgegend nicht druckempfindlich.

Blutbild:

Eo	5	J. Neutrophile	1,7
Mastzellen	0,3	Stabkernige	21,3
Monozyten	6	Segmentkernige	35,7
A Lymphozyten		Plasmazellen	—
B Lymphozyten	28%	Zerfallsformen	2
C Lymphozyten		Hb: 66% D. I.:	0,85
Lymphoidozyten	—	Zahl der R.	3,98
Myeloblasten	—	Megaloblast., Normobl.	—
Myelozyten	—	Zahl der W.	10680

1. 5. Neues universelles Exanthem, makulopapulös, teils hämorrhagisch. Keine Beschwerden, keine Leibschmerzen. Im Stuhl frisches Blut.

2. 5. Stuhl blutfrei. Wa –

5. 5. Allgemeinzustand gut, Exanthem verblaßt.

7. 5. Blut + im Stuhl.

8. 5. Am Gesäß einige neue hämorrhagische Eruptionen.

13. 5. Neuer Schub des hämorrhagischen Exanthems an beiden Beinen. Allgemeinbefinden gut. Appetit gut, Gewichtszunahme.

16. 5. Gerinnungszeit 13 Sek., Blutungszeit $7^1/_4$ Sek.

15. 5. 19. Neue leichte punktförmige Butungen an Streckseiten der Extremitäten, dazwischen verblassende alte. Rumpel-Leede +.

20. 5. Blutsenkung 12.

24. 5. Kein neuer Blutungsschub, sehr guter Allgemeinzustand. Blut im Stuhl –. Innere Organe o. B. Entlassung.

Die oben geschilderte Erkrankung setzt scheinbar ein mit Gelenkschwellungen und petechialen Hautblutungen. Bis zum Auftreten der Gelenkaffektionen hatte Pat. die Schule besucht. Es wird zunächst Purpura rheumatica, nach Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen, Augenmuskelparesen, Darmkoliken mit blutigen Stühlen, zeitweiligem Aussetzen der Herzaktion Sepsis diagnostiziert. Das Krankheitsbild stellt sich dar, wie Nägeli es schildert: „Ätiologie nicht zu durchschauen, Erreger nicht zu finden." Einen Anhaltspunkt für die Pathogenese der Erkrankung gibt indessen doch die Anamnese des Falles: 8 Tage vor Auftreten der ersten Hautblutungen hatte der Pat. eine Verbrennung der Haut durch Milch erlitten. Die Fälle von Verbrennungen, in deren Verlauf Hautblutungen auftreten, sind nicht selten. Untersuchungen über diese Zusammenhänge ergaben, daß die Verän-

derung der Haut unter extremer Hitzewirkung zur Zersetzung von Eiweißkörpern und Bildung von Ptomainen führt. (Ptomaine entstehen auch bei Fibrinfäulnis durch hämolytische Streptokokken.) Jene Abbauprodukte werden besonders bei ungeeigneter Behandlung (günstig wirken Tanninbäder, bei denen eine Bildung der Spaltprodukte statthat) vom Körper resorbiert und zeigen nun antigene Eigenschaften.

Danach müßte die Erkrankung in Nägelis Grupe 6: H. D. bei Intoxikationen eingereiht werden. Das Unbefriedigende der Nägelischen Einteilung erhellt aber besonders daraus, daß mit einem Präparat namens Nateina ein therapeutischer Erfolg erzielt werden konnte. Danach gehört dieser Fall zu Gruppe 5: H. D. bei Avitaminosen. Nateina, ein bisher nur in Spanien hergestelltes Präparat in Tablettenform, enthält nach Angabe des Herstellers F. Llopis außer Ca-Phosphat in Milchzucker als Bindemittel die Vitamine A-D in spezialtechnisch präparierter Form. Dieses neue Heilmittel wird mit sehr gutem Erfolg bei wohl allen mit Hautblutungen einhergehenden Erkrankungen, vor allem aber auch bei Hämophilie angewendet. Von den zahlreichen in der spanischen Literatur geschilderten Erfolgen (das Präparat wurde als öffentlich nützlich durch Kgl. Verordnung in Spanien bezeichnet) ganz zu schweigen, sollen hier nur Finkelstein Niekau, Hoff, Marcantoni genannt werden, die über auffallend günstige Wirkungen von Nateina bei Blutungsneigungen berichten. Niekau bezeichnet das Präparat als „das erste und einzige Mittel in der Behandlung der Hämophilie, das die lebensgefährlichen Erscheinungen dieser vererbten Störung

latent zu halten vermag und bei leichteren Fällen symptomlos machen kann."

Die Beobachtung einerseits, daß hämorrhagische Diathesen durch ein vitaminhaltiges Mittel heilbar sind, andererseits die Bezeichnung der hämorrhagischen Diathesen als „Mangelkrankheiten" (Jamin) drängt zu der Frage:

Woran leidet der an H. D. erkrankte Organismus Mangel?

Bei der „essentiellen Thrombopenie" müßte der fehlende Stoff in den Plättchen enthalten sein.

Bei infektiöser Purpura müßten die Infektionserreger dem Organismus einen Stoff entziehen.

Bei Avitaminosen müßte in der Ernährung des Pat. jener Stoff fehlen, der die Blutungen hindern könnte.

Bei Hämophilie müßte die Bildung des Stoffes eine im Idioplasma liegende Hemmung erfahren.

Eine Klärung dieses Dunkels durch die bisher verfolgte Therapie ist nicht möglich. Zwar wurden schon alle erdenklichen Wege beschritten, um gegen diese furchtbaren Krankheiten vorzugehen. Ob aber frisches Normalblut, Serum, Blutplättchen (Koagulen), Wittepepton, Tierlunge (Clauden), Hirnphosphatid (Kephalin), Thyreoideapreßsaft, Euphylin, Gelatine verwendet wurde, ob die Milz bestrahlt wurde, um ihr Hormon zur Wirkung zu bringen, oder exstirpiert wurde, um ihre angenommene Überfunktion auszuschalten, keines der so zahlreichen Mittel hatte den dauernden Erfolg, der zu weiteren Schlüssen berechtigt hätte.

Die Tatsache, daß besonders nach Ablauf von Infektionskrankheiten Purpurafälle auftreten, die Feststellung, daß in der Anamnese sehr vieler als

essentielle Thrombopenie geschilderter Fälle leichte fieberhafte Attacken zu beobachten sind, die Vermutung Nägelis, daß bei dem sogenannten Bilde der Purpura simplex eine besondere Erkrankung mit besonderem Erreger vorliegt, zwingen zu dem Schluß, daß der befallene Organismus durch seine Abwehrmaßnahmen zur Überstehung von Infektionskrankheiten an einem Stoff verarmt, der auch bei den Gerinnungsvorgängen nötig ist. In Frage kommen der spezifische Ambozeptor und das unspezifische Komplement. Da der Heilungsvorgang unter Wirkung eines unspezifischen Mittels (Nateina) zustande kommt, liegt nahe, die Ursache der Blutungen in der Komplementbindung durch die Immunisierungsvorgänge zu suchen. Eine beglükkende Bestätigung dieser Hypothese fand sich in den Versuchen von Fuchs, Falkenhausen und Hartmann. Jene Versuche führten zur Aufstellung einer neuen Therorie der Blutgerinnung. Das Schema dieser im Jahre 1929 veröffentlichten Blutgerinnung sei hier wiedergegeben:

1. Blutplättchen:

Prothrombin-Zytozym -- Ca" -➤ Thrombin } Fibrin
(von Hülle umgeben, mechan. Zerfall) Fibrinogen }

2. Plasma:

Antithromb-Prothromb. – Ca"–➤Thrombin } Fibrin
↖ Zytozym ↗ Fibrinogen }

(aus Plättchen, Leukozyten, Gewebe)

wobei gleichgesetzt werden muß:

Prothrombin = Serozym = Thrombogen
Zytozym = Thrombokinase = Thrombozym = Thromboplastin.

Das Gerinnungssystem setzt sich aus zwei

Hauptteilen zusammen, die zeitlich verschieden, räumlich aber miteinander verknüpft sind: 1. Der raschen Blutgerinnung, die durch Zerfall einer bestimmten Menge von Blutplättchen normaler Beschaffenheit bedingt ist. 2. Der langsameren Blutgerinnung, die von zum Teil larvierten Plasmabestandteilen hervorgerufen wird. Der Übergang von der larvierten Form in die freie erfordert die längste Zeit.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint die Tatsache, daß Prothrombin in seiner gesamten Wirkungsweise gleichgesetzt werden kann mit Komplement. Einige darüber veröffentlichte Veruche sollen hier in ihren Ergebnissen zum Beweis der Identität beider Stoffe angegeben werden:

1. Einspritzen von sensibilisierten Hammelblutkörperchen im Meerschweinchen bewirkt Komplementschwund und Gerinnungsverzögerung bis Gerinnungsverlust.

2. Entfernung der thermolabilen aktiven Substanz aus Blutplasma mittels Trikalziumphosphatadsorption (Bordet) bewirkt Verlust a) der Gerinnungsfähigkeit, b) der Komplementeigenschaften.

3. Wird in prothrombinhaltigem Serum das Prothrombin benützt zur Gerinnung und in Trombin verwandelt, so bleibt für Hämolyse kein Komplement mehr übrig.

4. Blutgerinnungshemmende Substanzen (Hirudin, Heparin, Novorudin) verhindern gleichzeitig Blutgerinnung und Komplementwirkung.

5. Blut Hämophiler ist komplementfrei solange es nicht spontan gerinnt.

6. Menstrualblut ist komplementfrei.

Damit kann die Identität von Prothrombin mit Komplement als Tatsache betrachtet werden.

Von Bedeutung sind Art und Menge des Vorkommens von Prothrombin. Die Blutplättchen, die bei Glanzmann, Frank u. a. so wesentlich die Auffassung des Wesens der H. D. beeinflussen, enthalten Prothrombin und Zytozym, beide durch Körperchenhülle gegen Plasma abgesondert. Dabei überwiegt der Thrombokinaseanteil, sodaß er bei Zerfall der Plättchen zur Neutralisation des Antiprothrombin verwendet wird. Nun ist Prothrombin-Zytozymwirkung im Plasma möglich.

Im folgenden soll nun versucht werden, den oben geschilderten Fall Weiß im Sinne der Fuchsschen Gerinnungstheorie zu klären.

Der Beginn des Ausbruchs der hämorrhagischen Erkrankung liegt 8 Tage nach der Verbrennung. Die in der Brandwunde entstandenen Eiweißveränderungen (Ptomaine) werden anfänglich, d. h. in der Zeit zwischen Verbrennung und erstem Auftreten der Blutungen, durch die spezifischen Ambozeptoren mit Hilfe des Komplements unschädlich gemacht. Daß gerade die protrahierte Wirkung der antigenen Stoffe zu starkem Komplementverbrauch führt, liegt an der eigenartigen Tatsache, daß, je stärker die Ambozeptorbildung, um so geringer der Komplementverbrauch und umgekehrt. Die Affinität des Komplements zum Ambozepter ist so groß, daß es aus der Bindung zum Antiprothrombin gerissen wird. Der Komplementbestand des Körpers im Plasma wird verbraucht. Einer weiteren Überschwemmung mit Giftstoffen müßte der Körper durch Produktion von Komplement, durch Neubildung von Plättchen im Knochen-

mark aus Megakaryozyten entgegenarbeiten. Er kann das nicht, weil die nötigen Bausteine fehlen. (Winterschaden, vitaminarme Ernährung.) Vater Zimmermann, Pat. hat 3 Geschwister!

Im Laufe der nun einsetzenden Erkrankung wirken die antigenen Eiweißstoffe und bieten das Bild einer protrahierten anaphylaktischen Vergiftung, charakterisiert durch Blutungen in Haut und innere Organe und durch toxische Erscheinungen. Als solche sind anzusprechen die Krämpfe (Wirkung auf Zentralnervensystem) und die Veränderung des Blutbildes, das auf eine toxische Schädigung des Knochenmarks hinweist: Leukozytose mit mäßiger Linksverschiebung, Polychromasie, Anisozytose, Döhleähnliche Körperchen, leichte Form von Vakuolen, Hypochromasie, Chromatinlücken. Außerdem zeigt das Blutbild, und das erscheint wichtig, außerordentlich viele Thrombozyten.

Das Herausreißen des Komplements aus dem im Plasma befindlichen Prothrombin-Antiprothrombinkomplex führt zu einem Übergewicht des letzteren. Die Blutplättchen adsorbieren das im Plasma nicht gebundene Antiprothrombin und verlieren nun ihre für die 1. Phase der Blutgerinnung wichtigsten Eigenschaften: 1. ihre Labilität, 2. ihre Verklebungsfähigkeit. Infolge ihrer Stabilität zerfallen sie nicht und es resultiert die oben festgestellte Thrombozytose zusammen mit der verlängerten Blutungszeit. Daß trotz der Linksverschiebung kein Absinken der Eosinophilen eintritt, ist durch einen Reizzustand im Vagusgebiet zu erklären. Deshalb findet sich trotz der toxischen Formen nur geringe Gesamtleukozytose mit relativer Lymphozytose und leichter Eosinophilie. Der positive Rumpel-Leede

ist Ausdruck der Gefäßschädigung, hervorgerufen durch die auch als Kapillargifte bekannten Eiweißspaltprodukte (Krogh). Der durch den Rumpel-Leedeschen Versuch erzeugten Stauung vermögen die geschädigten Kapillaren nicht Stand zu halten. Es kommt zu Blutaustritten. Bei normalem Blute würden die Thrombozyten der Endothelläsion durch feinste Zusammenballung begegnen. Sie haben diese Fähigkeit weitgehend durch Adsorption von Antprothrombin eingebüßt.

Nun setzt Nateinabehandlung ein. Unter ihrem Einfluß klingt die Angina ab. Sie ist wohl eine sekundäre Infektion und Ausdruck der Komplementerschöpfung. Die blutigen Stühle bleiben aus, Gewicht steigt an. Die Hautblutungen nehmen an Intensität, Flächenausdehnung und Häufigkeit ab. Der Organismus findet in der Nahrung die nötigen Bauprodukte zur Komplementbildung, die Antigene werden neutralisiert.

Viel einfacher im Verlauf und in der Deutung gestaltet sich ein zweites Krankenbild.

2. Fall.

Jette Engelbrecht, 6 Jahre alt.

Familienanamnese: Tuberkulose belastet in beiden Vorfahren. Eigentümlichkeit der Haut: Sprödigkeit findet sich bei Bruder der Pat. u. Schwester des Vaters.

Pat.-Anamnese: Pat. war bisher frei von Erkrankungen. Abnorm spröde Haut seit Kindheit. Seit längerem klagt das Kind über schlechten Appetit. Kost soll neben der gewöhnlichen gekochten Nahrung nur selten Obst und wenig Gemüse, kei-

nen Salat enthalten haben. Kind soll lebhaft und ohne sonderliche Müdigkeit gewesen sein.

Seit etwa 5. 7. Auftreten starker Haut- und Schleimhautblutungen. Nach Ausfallen eines Milchzahns blutet das Zahnfleisch.

Befund: Dünnes, mageres, zartgliedriges Kind. Ungemeine Trockenheit und Sprödigkeit der Haut, vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten. Nur Gelenkbeugen sind geschmeidig. Gesicht ist von dieser Abnormität nicht ausgenommen. Feinlamellige kleieartige Schuppung. Ferner große flächenhafte Blutungen in allen Stadien des Blutabbaues, teilweise flach, an Streckseiten des rechten Armes und rechten Oberschenkels jedoch erhaben, die Subkutis infiltrierend. Daneben feinere punktförmige Blutungen an Haut, hartem und weichem Gaumen. Hautfarbe blaßgrau, Turgor herabgesetzt. Zunge zeigt kapilläre Blutungen. Tonsillen, Schilddrüse, Lymphdrüsen o. B. Herz etwas groß, sonst o. B. Lunge o. B. Leber 1 Qf. u. RR. Milz am RR. deutlich fühlbar, etwas groß. Rumpel-Leede —. Stuhl + Blut.

Verlauf: Bei voller Kost und täglich 2 Tabletten Nateina werden Blutungen rasch resorbiert. Neue Schübe traten nicht auf. Die Betrachtung der Blutbilder ergibt folgendes:

	Gerinnungszeit	Blutungszeit	Resistenz	Plättchen	R.–L.
9. 7.	30	60	0,30—0,40	52 260	—
25. 7.	$7^1/_2$	$2^3/_4$	0,36	245 280	—

Einlieferung		Entlassung
1,7	Eo.	4,3
0,3	Mastz.	1
14,3	Monozyt.	2
56,7	A Lymphozyten B Lymphozyten C Lymphozyten	49,3
—	Lymphoidozyten	—
—	Myeloblasten	—
—	Myelozyten	—
—	J. Neutrophile	—
10	Stabkernige	13,3
15	Segmentkernige	25,3
—	Plasmaz.	—
2	Zerfallsformen	3
73,5	Hb.:	77
4,02 M.	Zahl der R.	4,38 M.
0,9	F. J.	0,9
7000	Zahl der W.	6600

Das Auffallendste am Blutstatus ist der Plättchenbefund. Während der zuerst geschilderte Fall (Weiß) von H. D. seine Blutungen bekam und eine Thrombozytose festgestellt werden mußte, ist hier die Ursache der Blutungen im Plättchenmangel zu suchen. Bei beiden Patienten half Nateina, das Vitaminpräparat. Im ersten Falle (Weiß) wurde das Prothrombin aus dem Plasma verbraucht zur Bindung des durch die Verbrennung entstandenen Giftes. Die Plättchen verloren durch Adsorption ihre Labilität, blieben zahlenmäßig erhalten, waren aber in ihrer Funktion „Einleitung der Blutgerinnung" schwer beeinträchtigt. Im zweiten Fall (Engelbrecht) kann der Körper die nötige Zahl von Plättchen nicht bilden, weil ihm die Bausteine dazu in

der Nahrung fehlen. Vitaminarme Kost nimmt dem Körper die Fähigkeit, Prothrombin zu bilden. Da heute allgemein anerkannt ist, daß die Plättchen Abschnürungsprodukte der Knochenmarksmegakariozyten sind, so müßte die Vitaminunterernährung sich besonders am Knochenmark zeigen. Tatsächlich spricht die enorme neutrophile Leukozytopenie (15 sementkernige und 10 stabkernige) für eine solche Schädigung. Die Monozytose müßte dann als reaktive Ersatzleistung gedeutet werden.

Nach Abklingen der Erkrankung zeigt das Blutbild folgende Veränderungen: Die Plättchenzahl ist auf normale Werte gestiegen. Das Knochenmark müßte demnach seine Schwäche überwunden haben. Das zeigt sich an der Zunahme der Eosinophilen (von 1,7 – 4,3), am Anstieg der neutrophilen Leukozyten von 25 – 39. Daß die Lymphozyten weiterhin überwiegen, dürfte teils im Alter des Kindes (6 Jahre, das Überwiegen der granulierten Zellen beginnt erst im 5. Lebensjahr) begründet sein, vielleicht auch darin, daß das Sympathikusübergewicht, das sich in den sehr geringen Eosinophilen (Doppelwirkung: Knochenmarksunterernährung und Symphatikus) der trockenen spröden Haut äußerte, unter dem Einfluß der Ernährung zu Gunsten des Parasympathikusübergewichts nachläßt.

Daß die Blutungszeit sich von 60 Min. auf $2^{3}/_{4}$ Min. kürzt, ist nach der zu Grunde gelegten Blutgerinnungstheorie sofort verständlich. Wie schon oben gesagt, kann die erste Phase der Blutgerinnung nur verzögert einsetzen, da die Zahl der Plättchen zu gering ist. Ein Mangel an Prothrombin im Plasma kann nicht angenommen werden. Erstens fand kein Komplementverbrauch statt,

zweitens müßte sonst ein stärkeres Überwiegen des Antiprothrombin zum Ausdruck kommen in einer stärkeren Gerinnungshemmung. Der negative Rumpel-Leede bei H. D. spricht dafür, daß zwar eine Endothelernährungsstörung vorliegt, die zu Blutaustritten des geschädigten Bluts führt, daß aber diese Permeabilitätsstörung weit geringer ist, als die durch toxische Ursachen bedingte.

Zum Beweis dafür, daß bei Avitaminosen mit H. D. vor allem das Knochenmark der leidende Teil ist, soll der Knochenmarksbefund bei Skorbut herangezogen werden: man findet schlechte myeloische Reaktionsfähigkeit, lymphoide (myeloblastische) Veränderungen. Bei Möller-Barlow ist Schwund des Knochenmarks und Umwandlung in embryonales Bindegewebe charakteristisch. Auch das häufige Auftreten H. D. bei Leukämien nach Röntgenbestrahlungen beweisen den wesentlichen Anteil des Knochenmarks an der Entstehung der Blutungsneigungen bei geschädigten Kapillaren.

Nachdem für „Morbus Werlhof" und „Morbus Hennoch" dargetan wurde, daß avitaminotische Unterernährung und Komplementverbrauch zu Prothrombinmangel führen, sollen die Beziehungen zwischen Hämophilie und Avitaminosen gezeigt werden. Auch hier hält die Fuchssche Gerinnungstheorie stand.

Hämophilie ist eine angeborene Krankheitsbereitschaft, die sich in einer mehr oder weniger starken Gerinnungshemmung manifestiert. Die Blutplättchen sind dabei normal an Zahl und Inhalt, aber sie verhalten sich wie im Heparinblut: sie zerfallen langsamer als normale Plättchen und zeigen keine Neigung, sich zusammenzuballen und

niederzuschlagen, haben also ihre gerinnungsfördernden Eigenschaften eingebüßt. Die Ursache dazu muß wie im Heparinblut ein Zuviel an Antiprothrombin sein. Während beim Normalen ein Antiprothrombindepot in der Leber ist, soll das beim Hämophilen fehlen. Das wird durch Wittepeptonwirkung auf Hämophilenblut bewiesen. Die erste Wittepeptoneinspritzung wirkt beim Hund gerinnungaufhebend, weil er aus seinem Antiprothrombindepot in der Leber den gerinnunghemmenden Stoff ausschüttet. Einer zweiten Injektion kann Hund nicht begegnen, weil sein Depot leer ist. Solch einen Zustand nimmt Falkenhausen pathogenetisch für Hämophilie an. Nach seiner Meinung liegt „das Problem" der Hämophilie jetzt in der Frage, weshalb beim Hämophilen eine Störung in der Antiprothrombinspeicherung durch die Leber vorliegt. Falkenhausen vermutet eine Wirkung des Nateina-Präparates auf die Leber mit dem souveränen Erfolg, daß sie ihre Speicherungsfähigkeit wieder erhält.

Gegen diese Maßnahme läßt sich die oben bereits erwähnte Tatsache anführen, daß Hämophilenblut, das nicht gerinnt, komplementfrei ist. Mangel an Prothrombin ist das Wesentliche! Die Wirkung von Nateina bei Hämophilen ließe sich nach dieser Feststellung so deuten:

Durch ein besonders großes Angebot günstiger Bausteine (bis 36 Tabletten Nateina, welches Quantum im Blutungsstadium noch überschritten werden darf) wird das Knochenmark angeregt, vermehrt Blutplättchen zu bilden. Sie zerfallen sofort infolge des Prothrombinmangels, nachfolgende Plättchen finden das Antiprothrombin-Prothrombin-

gleichgewicht hergestellt, adsorbieren also Antiprothrombin nicht und der normale Ablauf der Gerinnung ist gesichert. Nicht die krankhafte Erbanlage wird korrigiert: kaum setzt der Hämophile seine Nateinanahrung ab — ist er wieder ein echter Bluter. Daß es wirklich das Knochenmark und besonders die Thrombozyten sind, die das Blutungsübel hervorrufen oder bessern, sollen zwei Feststellungen erhärten. Das Sonnenlicht in seinen ultravioletten Strahlen übt auf Bluter einen günstigen Einfluß (Ragnar-Berg). Ultraviolette Strahlen wirken nicht vermehrend auf Leukozyten, wohl aber auf Thrombozyten. Vanfault gibt nach Bestrahlung dieser Art Plättchenanstieg von 430000 auf über 2 Mill. bei 8 Bestrahlungen an. In einem anderen Fall von 700000 auf 1147000.

Nach diesen Erörterungen dürfte die Hämophilie als eine mit dem Idioplasma vererbte Assimilationsschwäche des Knochenmarks aufgefaßt werden, die zu einer Verarmung an Prothrombin führt, die aber durch ultraviolette Strahlen gebessert, durch günstig gelagerte zugeführte Bausteine ausgeglichen werden kann.

Wenn man nun in Betracht zieht, daß Hämophilie eine geschlechtsgebundene Erbanlage ist, daß also Frauen in ihren Chromosomen die Assimilationsschwäche zwar tragen und weiter erben, selbst aber nicht erkranken, so liegt die nahe Erklärung in der Produktion des Ovarialhormons. Das erklärt nun auch die immer wieder in der Literatur auftretende Behauptung, daß auch Frauen hämophil erkranken. Das tun sie dann, wenn eine minderwertige Hormonproduktion vorliegt. Daß hier nahe Beziehungen zwischen Hormon und Vitamin bestehen, liegt auf der Hand. Über die wahrscheinliche Identität von Vitamin und Hormon und den daraus resultierenden unspezifischen Charakter

des letzteren klärt E. Vogt in seiner Abhandlung „Beziehungen zwischen Hormon und Vitamin“ auf.

Wie weit eine hormonale Steuerung besonders in ihrem Einfluß auf das vegetative Nervensystem und die Auslösung der Blutungen durch Vasodilatation eine direkte Wirkung auf diese Krankheitserscheinungen ausübt, wissen wir noch nicht. Wir wissen aber, daß 1. die unterernährte Kapillare (schon O_2-Mangel genügt) durchlässig wird, daß 2. Kapillargifte dieselbe Wirkung haben.

Die angestellten Betrachtungen führen dazu, die H. D. als eine Krankheitsbereitschaft durch Kapillarschädigung aufzufassen, bei der es infolge von Mangel an Prothrombin zu einer Störung des normalen Gerinnungsablaufs und dadurch zu Blutungsneigung kommt.

Eine die Ätiologie der Erkrankungen erfassende Einteilung der H. D. ist nun möglich und umfaßt folgende Gruppen:

I. Blutungsneigung infolge von Komplementverbrauch:
   a) Infektion,
   b) Anaphylaxie.

II. Blutungsneigung infolge von Vitamin-Unterernährung:
   a) Thrombopenie,
   b) Skorbut,
   c) Möller-Barlow.

III. Blutungsneigung infolge von Knochenmarkserkrankung:

Leukämie,
Röntgenschädigung,
Typhus.

IV. Blutungsneigung infolge ererbter Assimilationsschwäche:

Hämophilie.

Herrn Geheimrat Prof. Dr. Jamin, Erlangen, danke ich für die gütige Überweisung der Krankheitsfälle.

Literatur.

Morawitz und Denecke, Die hämorrhagischen Diathesen. Handbuch der Inneren Medizin. 1926.

Nägeli, Hämorrhagische Diathesen. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. 1930.

O. de la Camp, Krankheiten aus physikalischen Ursachen. Merings Lehrbuch der inneren Krankheiten.

Llopis, Hämophilie und ihre Behandlung. 1929.

Hoff, Zur Frage der Hämophilie und des Blutfluors. Ztschr. für klinische Medizin. 1930.

Niekau, Hämophilie und ihre erfolgreiche Behandlung mit Nateina Llopis. Klinische Wochenschrift. 1928.

Fuchs, v. Falkenhausen, Hartmann, Über die Beteiligung des Komplements bei der Blutgerinnung. Ztschr. für Experimentelle Medizin. 1929.

Dienst, Münchner med. Wochenschrift. 1912.

Viktor Schilling, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 1924.

Fuchs, Über das Verhalten der Blutplättchen beim peptonisierten Hund.

Hoff, Kritik und praktische Bedeutung des Blutbildes. Ergebnisse d. ges. Medizin. 1929.

v. Falkenhausen, Wesen der hämophilen Gerinnungsstörung. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1929.

Marcantoni, Beobachtung der Wirkung von Vitaminen auf Blutungsdiathesen. Pisa 1927.

Eustermann, Purpura fulminans. Inaug.-Diss. 1926.

Storm van Leuwen, Behandlung der Allergischen Krankheiten. Ergebnisse d. ges. Medizin. 1929.

Nikola Kojeff, Hämorrhagische Diathese mit Thrombopenie. Inaug.-Diss. 1926.

Werner Schulz, Hämorrhagische Diathesen. Referat. 1926. Fol. Haematol.

Lud. Krehl, Infektion und Immunität. 1920.
Fuchs, Affinität sensibler Blutkörperchen zum Prothrombin.
Frank, Beitrag zur Klinik und zum Stoffwechsel der Möller-Barlowschen Krankheit. 1920.
Glanzmann, Die Konzeption der anaphylaktoiden Purpura.
— — Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1918.
Mühlbock, Zum Stande unseres Wissens über Hormone. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. 1930.
E. Vogt, Beziehungen zwischen Hormon u. Vitamin. Münchn. med. Wochenschrift. 1927.
Danisch, Innere Sekretion und vegetat. Nervensystem. Klin. Wochenschr. 1928.
v. Falkenhausen u. Sauer, Untersuchungen über die Gerinnungszeit bei experimentellen Ikterusformen. Experiment. Med. 1927.
Petschacher Theorien der Blutgerinnung. Fol. Haematol. 1930.
Niekau, Behandlung der Hämophilie. Ztschr. f. ärztl. Fortbildung. 1929.
Feer, Hämorrhagische Diathese. Lehrb. f. Kinderkrankheiten.
Benecke, Hämorrhagische Diathesen mit Thrombopenie.
Hittmair, A., Die Blutplättchen. 1927.
Klinger, R., Studien über Hämophilie. Ztschr. f. klin. Med. 1917.
Bores u. Kalkstein, Beitrag zur Frage der Blutplättchenzählung. Fol. Haematol. 1927.
Ragnar Berg, Stoffwechsel-Hämophilie.
Herzfeld, Lubowsky, Krüger, Serumkalkspiegel. Fol. Haematol. 1930.
Behrens, Butplättchen – Muskelarbeit.
Bergner, Beteiligung der Haut an Allergie innerer Organe. Wiener klin. Wochenschr. 1930.
Krogh, A., Anatomie und Physiologie der Kapillaren. 1929.
Müller, O., Die Kapillaren der Körperoberfläche.

Lebenslauf.

Ich, Gertrud Wagner, geb. Brendler, wurde am 14. November 1897 als Tochter des Staatsanwaltes Georg Heinrich Brendler und seiner Frau Gertrud, geb. Hetzel, zu Johanngeorgenstadt in Sachsen geboren. Ich besuchte die 10klassige höhere Mädchenschule zu Dresden-N. 1918 bestand ich das Abitur an der Oberrealschule Dresden-J. Nach 5 Semestern vorklinischen Studiums in Würzburg und Erlangen legte ich in Erlangen die Ärztliche Vorprüfung 1921 ab; November 1923 ebenda die Ärztliche Prüfung. Dezember 1923 heiratete ich den Nürnberger praktischen Arzt Dr. Karl Wagner. Als Medizinalpraktikantin war ich vom 1. Januar bis 31. Dezember 1924 an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Nürnberg tätig. Ich erhielt 1926 die Approbation als Arzt. Sommer-Semester 1930 schrieb ich mich als Hörerin in Erlangen ein, um an der Universitäts-Kinderklinik meine Doktor-Dissertation auszuarbeiten.